

学位授与番号	医博甲第1474号
学位授与年月日	平成13年3月31日
氏 名	金子 拓 郎
学位論文題目	酸化ストレスによる μ -カルパインの活性化とNF2蛋白質（マーリン）の分解
論文審査委員	主 査 教 授 山 下 純 宏
	副 査 教 授 山 田 正 仁
	教 授 福 田 龍 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

神経線維腫症 2 型 (neurofibromatosis type 2, NF2) の病因遺伝子産物であるマーリンは、代表的な頭蓋内腫瘍である髄膜腫や聴神経鞘腫で高率に異常を示す腫瘍抑制蛋白質である。最近、NF2 遺伝子関連腫瘍の発生原因として、遺伝子異常による異常マーリンの産生以外にカルパインの異常活性化による正常マーリンの過剰分解が報告されている。本研究では、髄膜腫患者が中高年者に多発することから、加齢によるフリーラジカルの発生が髄膜腫患者においてカルパインを活性化しているのではないかと仮説に基づき、酸化ストレスの実験モデルとして過酸化水素を用い、ウエスタンブロット解析と蛍光免疫細胞化学染色にて検討した。検索対象として、手術で得られた髄膜腫組織 12 例とその初代培養細胞、および正常マーリンを発現し、活性化型 μ -カルパイン陰性のヒトグリオーマ由来細胞株 U251MG を用いた。得られた結果は以下のように要約される。

1. 髄膜腫組織において 12 例中 11 例で μ -カルパインの活性化がみられ、全例で完全長マーリンの発現をみなかったが、それらの初代培養細胞においては全例で活性化型 μ -カルパインは消失し、8 例で完全長マーリンの発現がみられた。
2. 髄膜腫細胞に酸化ストレスを与えると、 μ -カルパインの活性化とマーリンおよびカルパスタチンの分解がみられた。
3. 酸化ストレスによるマーリンの分解とカルパスタチンの分解は特異的カルパイン阻害剤 (Z-LLal) により抑制された。
4. 蛍光免疫細胞化学染色によると、マーリンと酸化ストレス後の μ -カルパインは共に形質膜周囲で強く発現していた。酸化ストレス後、マーリンは形質膜から核周囲へ移動した。

したがって、酸化ストレスによって活性化された μ -カルパインが、本来形質膜で機能すべきマーリンを過剰分解し、髄膜腫細胞間に接触障害がかからなくなり、増殖抑制機構が障害されることが腫瘍化の一因になるものと推測された。

以上の結果より、特発性髄膜腫の発生メカニズムとして、老化に伴って生じるフリーラジカルが、 μ -カルパインを活性化し、腫瘍抑制蛋白質であるマーリンを過剰分解していることが示唆された。

本研究は髄膜腫の発生原因について酸化ストレスが関与している可能性を示したものであり、髄膜腫の病態解明に寄与する価値ある労作であると評価された。